



SID
ACADEMY
2019

LISTEN, THINK and PLAN:
Le metodologie di laboratorio in diabetologia

SID
Società Italiana di Diabetologia

BOLOGNA
20-21 FEBBRAIO
2019

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siomalia@siditalia.it

Gli autoanticorpi nel diabete

Raffaella Buzzetti

Dipartimento di Medicina Sperimentale



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



Raffaella Buzzetti

Disclosures

La Prof.ssa Raffaella Buzzetti dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi e finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Sanofi

Eli Lilly

ABBOTT

Alrazeneca

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Qual è la rilevanza diagnostica/clinica degli autoanticorpi nel diabete?

A. Definizione del tipo di diabete	B. Predizione del diabete
C. Identificazione dei pazienti con LADA	D. Tutte le precedenti

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Autoimmunità beta-cellulare nel diabete

ICA nel diabete di tipo 1 (1974)

“Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies.” Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Lancet 1974



Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diabetes Care

WWW.DIABETES.ORG/DIABETESCARE

JANUARY 2019

CLASSIFICATION

Diabetes can be classified into the following general categories:

1. Type 1 diabetes (due to autoimmune β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
2. Type 2 diabetes (due to a progressive loss of β -cell insulin secretion frequently on the background of insulin resistance)
3. Gestational diabetes mellitus (GDM) (diabetes diagnosed in the second or third trimester of pregnancy that was not clearly overt diabetes prior to gestation)
4. Specific types of diabetes due to other causes, e.g., monogenic diabetes syndromes (such as neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young [MODY]), diseases of the exocrine pancreas (such as cystic fibrosis and pancreatitis), and drug- or chemical-induced diabetes (such as with glucocorticoid use, in the treatment of HIV/AIDS, or after organ transplantation)

Adult-onset autoimmune diabetes

Buzzetti R Zampetti S Maddaloni E et al *Nature Rev Endocrinol*, 2017

Adult-onset autoimmune diabetes encompasses a wide spectrum of heterogeneous genotypes and phenotypes, ranging from classic T1D to Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)

LADA is a heterogeneous disease that is characterized by a reduced genetic load, a less intensive autoimmune process, and a mild metabolic decompensation compared with T1D

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)

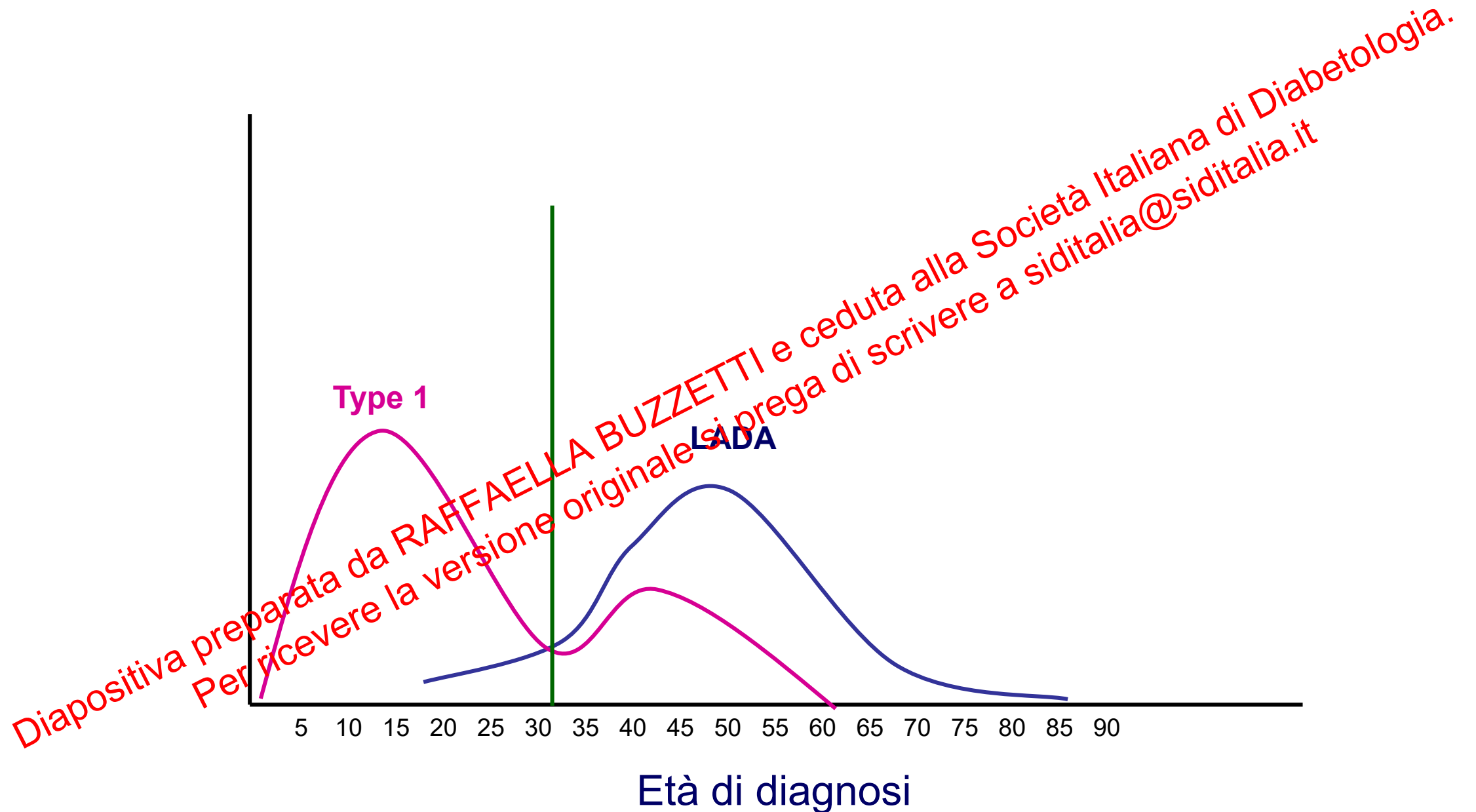
Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD)

Fourlanos S et al, Diabetologia, 2005; Rolandson O et al, Diabetologia 2010

- ✓ Diabete diagnosticato in età adulta (≥ 30 anni)
- ✓ Presenza di almeno un autoanticorpo circolante (GADA, ICA, IA-2)
- ✓ Non richiede trattamento insulinico nei primi sei mesi dalla diagnosi, (mostra un'elevata progressione verso l'insulino-dipendenza nei successivi 6 anni).

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Età: distribuzione nel diabete



Autoanticorpi nel diabete: quale rilevanza diagnostica/clinica?

- ✓ Definizione del tipo di diabete (in caso di giudizio clinico dubbio)
Diabete autoimmune vs Diabete Tipo 2
- ✓ Predizione del diabete tipo 1 (solo per trials clinici di ricerca)
- ✓ Identificazione dei pazienti con LADA
Personalizzazione della terapia (ad es. inizio precoce della terapia insulinica)
Screening per patologie autoimmuni concomitanti
Rischio di complicanze (comportamento "T1D-like")
Insulino-dipendenza precoce
- ✓ Difficoltà nella standardizzazione del dosaggio
RIA è il gold standard
IAA (low performance in ELISA)

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Autoanticorpi nel diabete: quale rilevanza diagnostica/clinica?

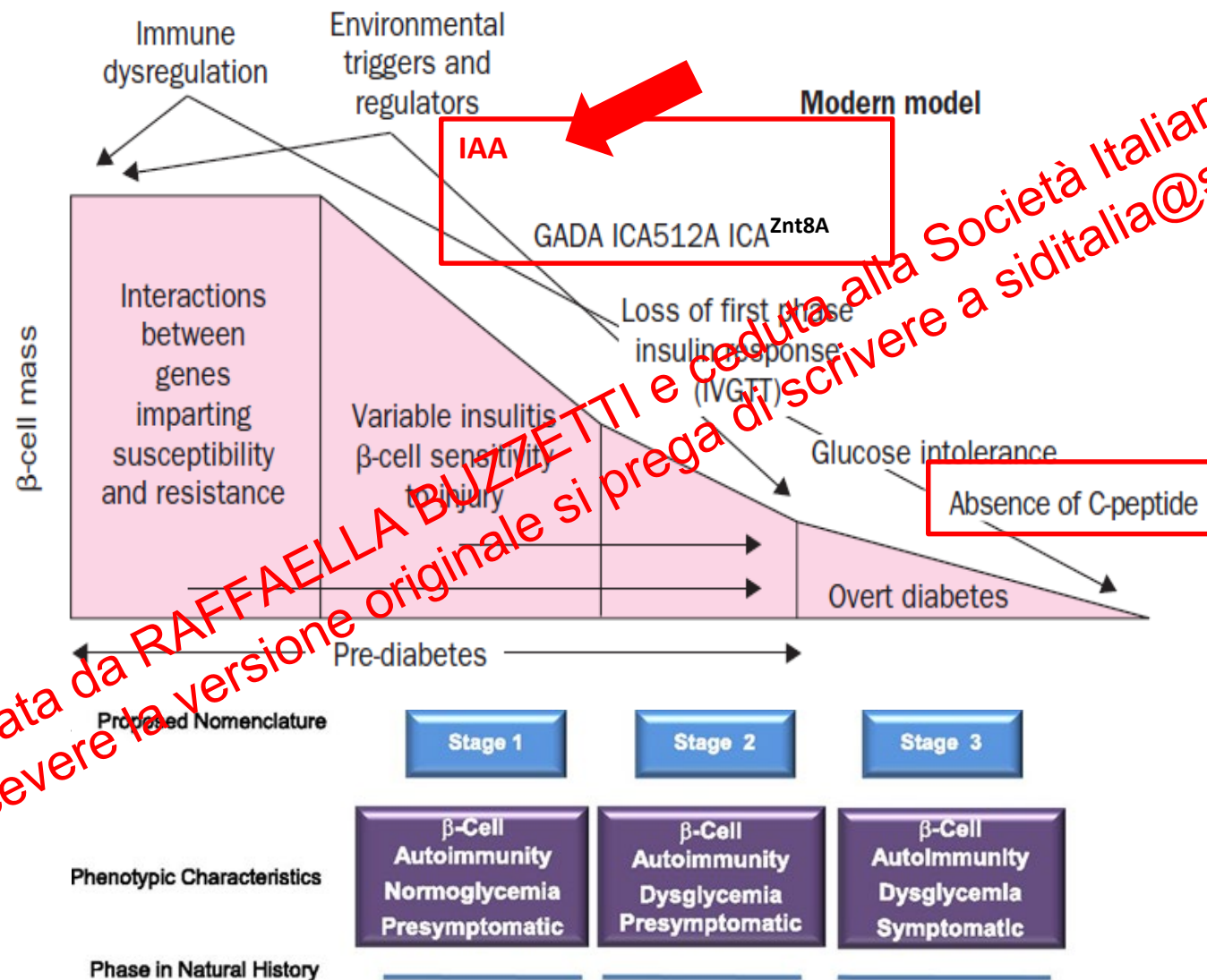
✓ Definizione del tipo di diabete (in caso di giudizio clinico dubbio)

Diabete autoimmune vs Diabete Tipo 2

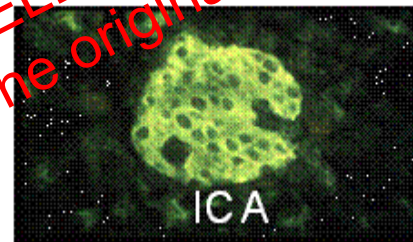
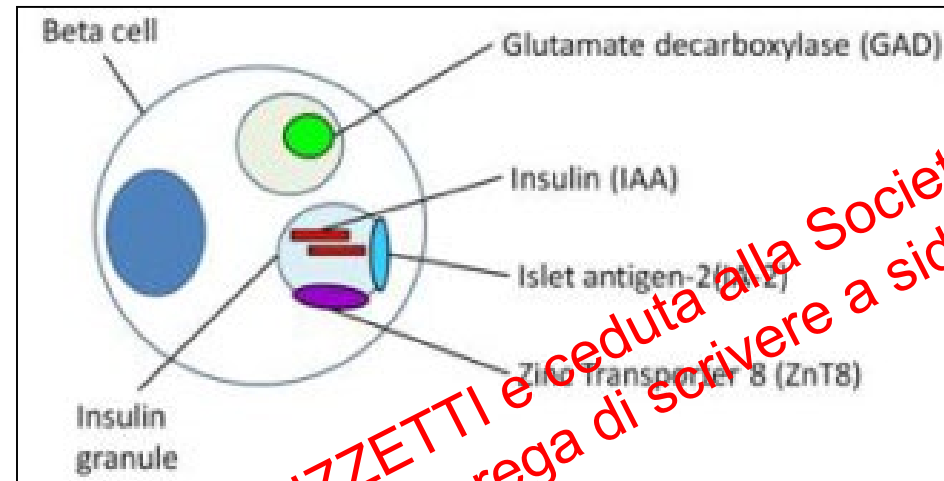
- ✓ Predizione del diabete tipo 1 (solo per trials clinici in ricerca)
- ✓ Identificazione dei pazienti con LADA
 - Personalizzazione della terapia (ad es. inizio precoce della terapia insulinica)
 - Screening per patologie autoimmuni concomitanti
 - Rischio di complicanze (comportamento "T1D-like")
 - Insulino-dipendenza "precoce"
- ✓ Difficoltà nella standardizzazione del dosaggio
 - RIA è il gold standard
 - IAA (low performance in ELISA)

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Natural history of type 1 diabetes



Gli anticorpi diagnostici di autoimmunità nel diabete



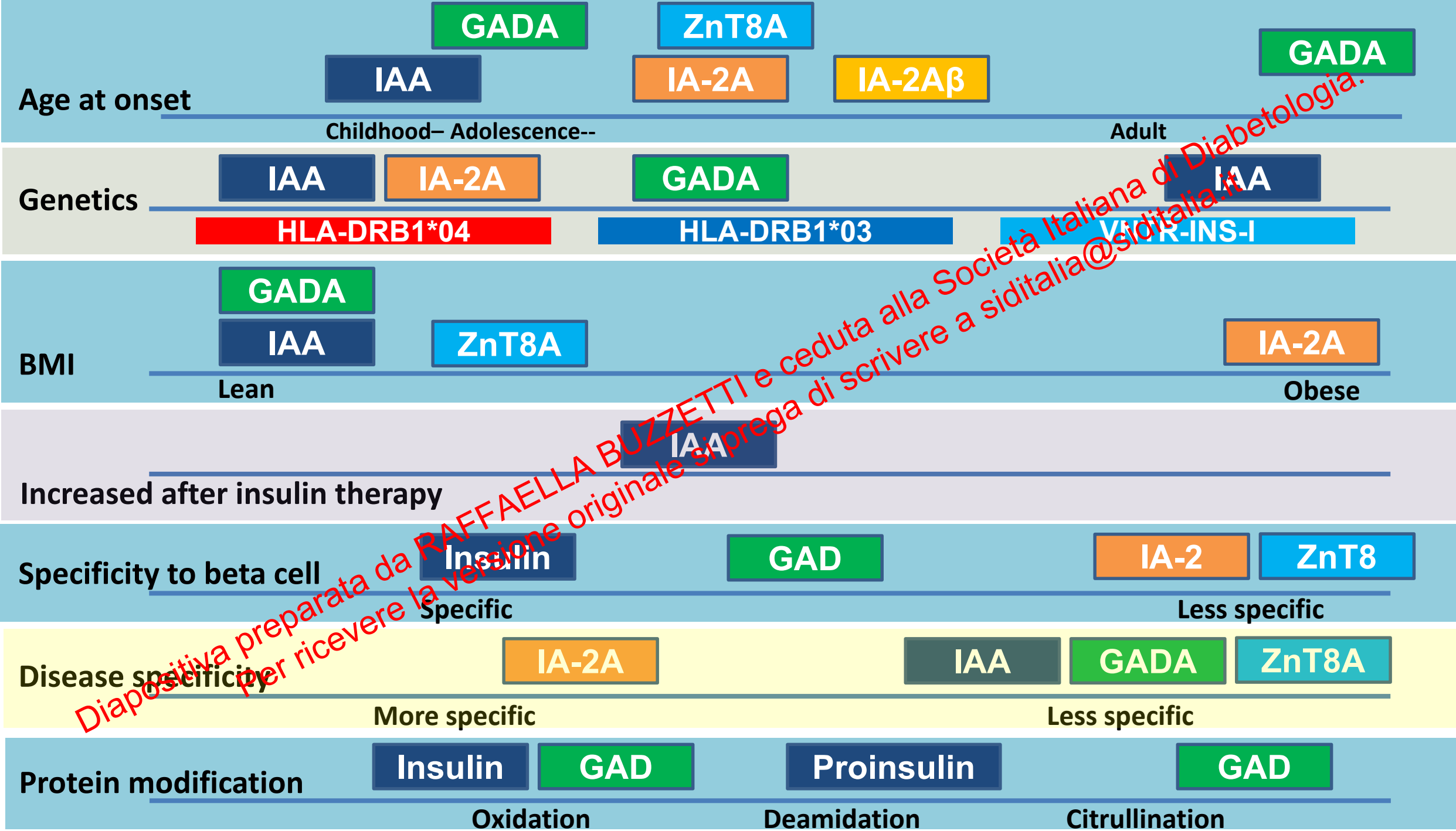
Insulin
autoantibodies

ZnT8

IA-2
(ICA512BDC)

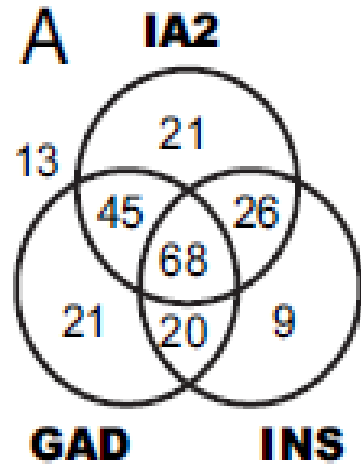
GAA
(GAD₆₅)

mIAA

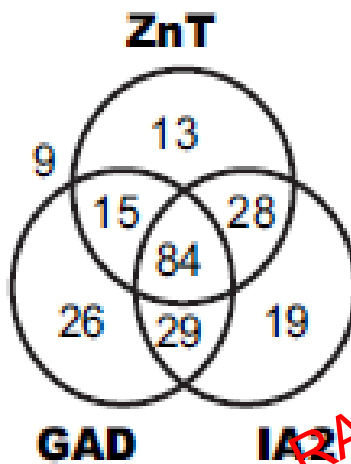


Dinamics and overlapping of islet autoimmunity

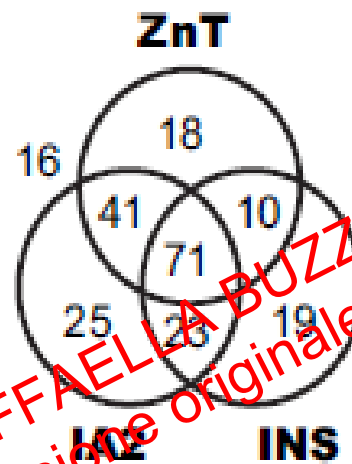
Overlapping of islet autoimmunity at disease onset



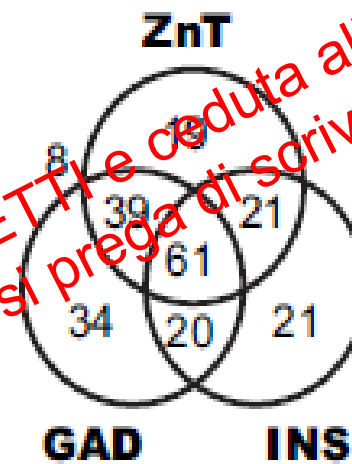
≥ 1 Ab 94.2%
 ≥ 2 Ab 71.3%



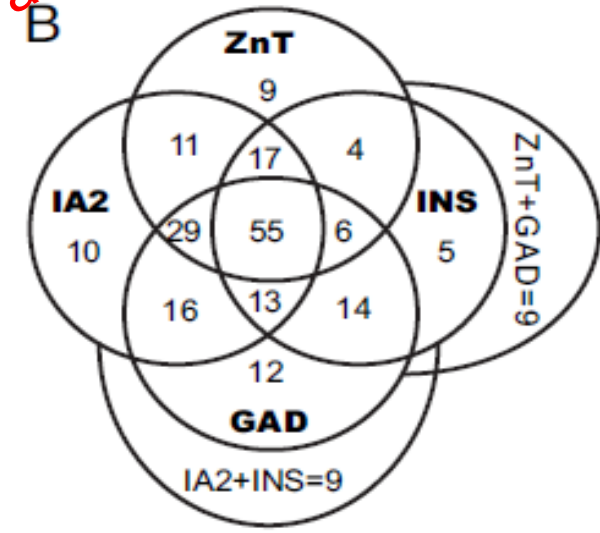
≥ 1 Ab 95.5%
 ≥ 2 Ab 70.8%



≥ 1 Ab 92.4%
 ≥ 2 Ab 65.0%



≥ 1 Ab 96.0%
 ≥ 2 Ab 63.2%



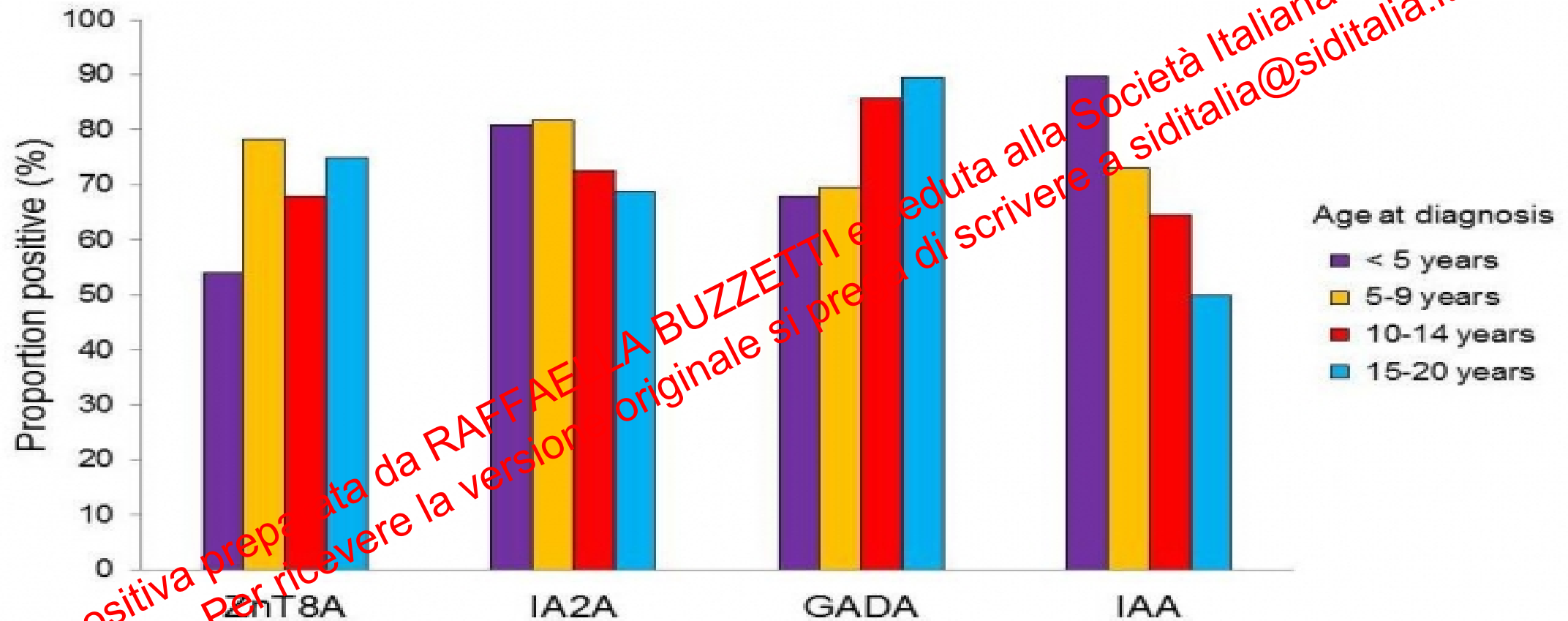
Total=223

No Ab=4

≥ 1 Ab 98.2%

≥ 2 Ab 79.4%

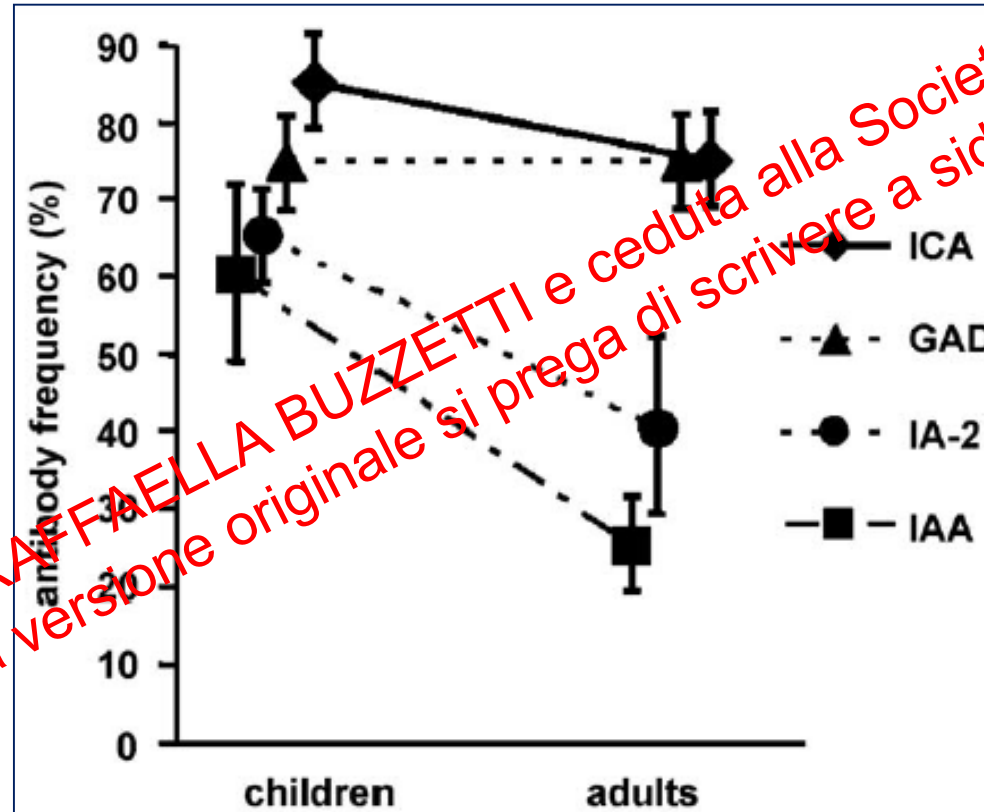
Heterogeneity of islet-autoimmunity: relationship with age



Source: www.diapedia.org

<http://www.diapedia.org/type-1-diabetes-mellitus/21042821233/insulin-autoantibodies>

Heterogeneity of islet-autoimmunity: relationship with age

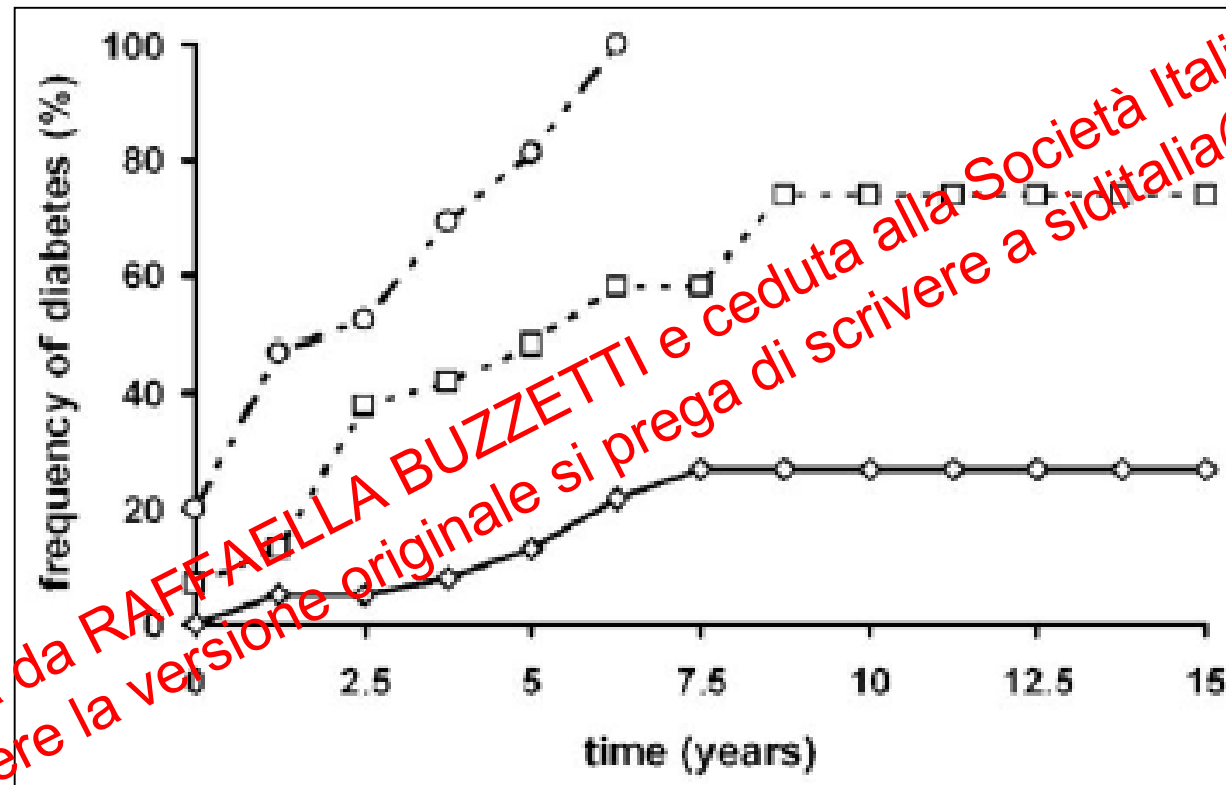


Autoanticorpi nel diabete: quale rilevanza diagnostica/clinica?

- ✓ Definizione del tipo di diabete (in caso di giudizio clinico dubbio)
Diabete autoimmune vs Diabete Tipo 2
- ✓ Predizione del diabete tipo 1 (solo per trials clinici di ricerca)
- ✓ Identificazione dei pazienti con LADA
Personalizzazione della terapia (ad es. inizio precoce della terapia insulinica)
Screening per patologie autoimmuni concomitanti
Rischio di complicanze (comportamento "T1D-like")
Insulino-dipendenza "precoce"
- ✓ Difficoltà nella standardizzazione del dosaggio
RIA è il gold standard
IAA (low performance in ELISA)

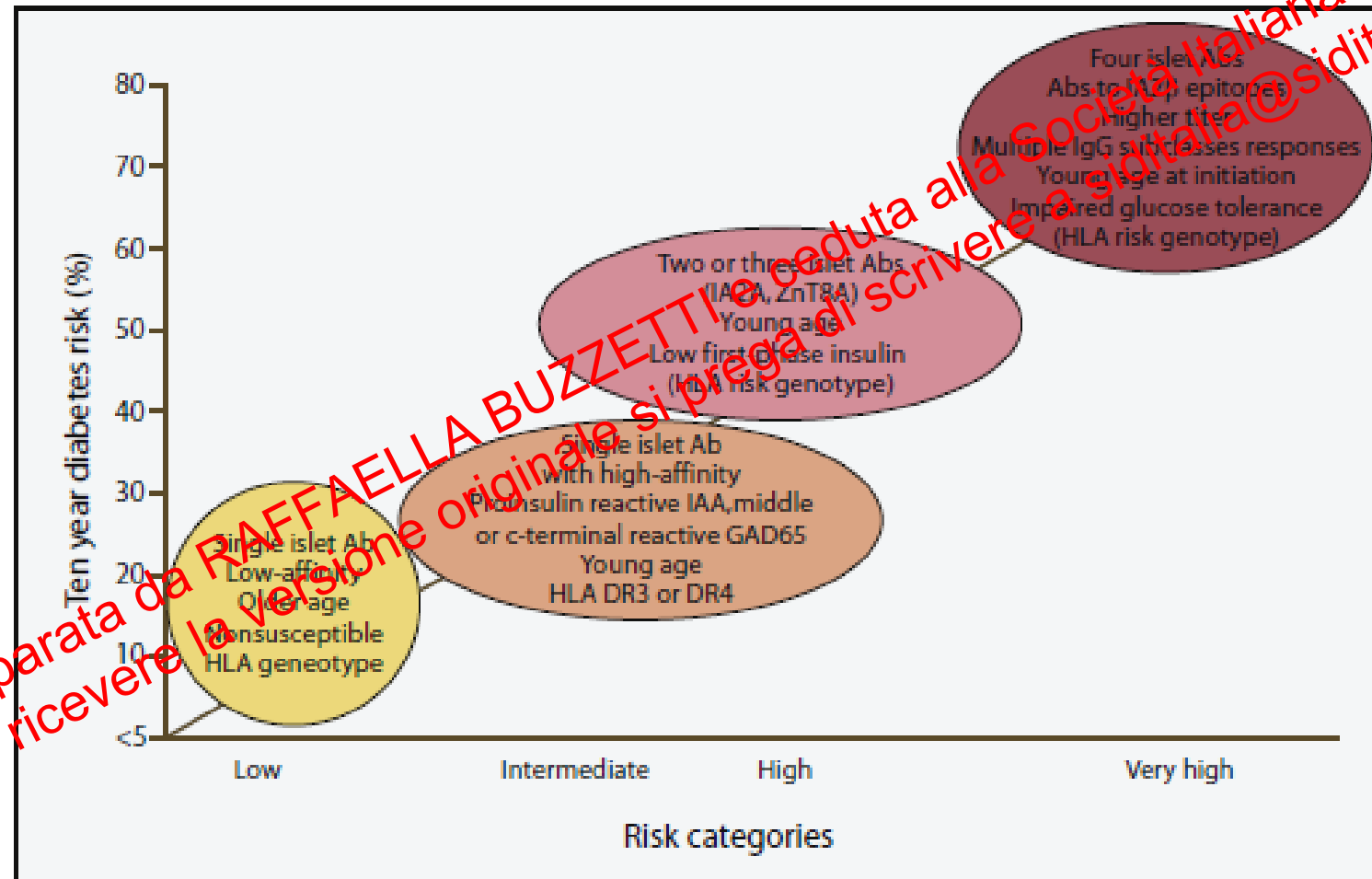
Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Autoantibodies and prediction of diabetes



Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DM1 risk stratification by islet autoantibody properties

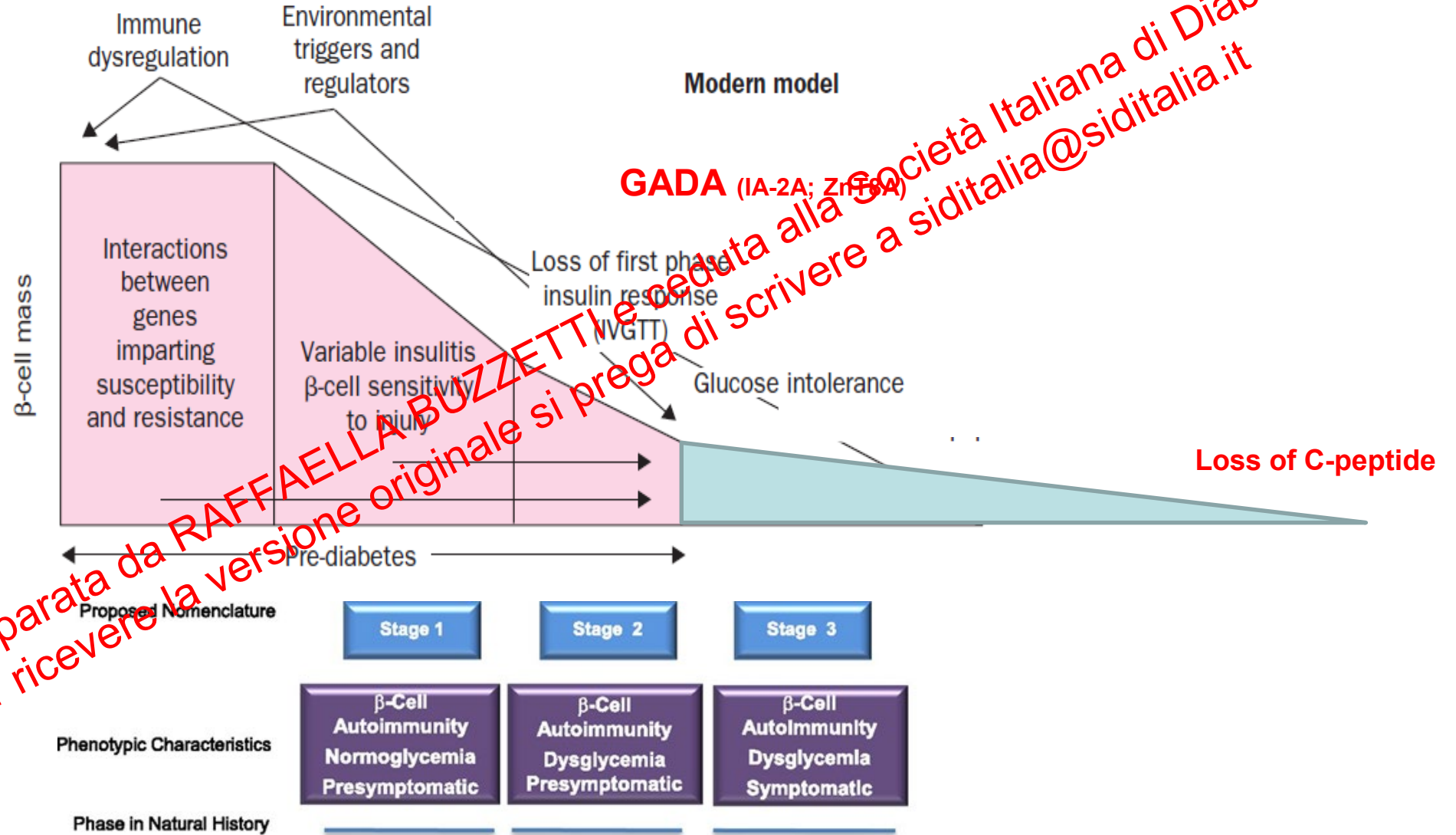


Autoanticorpi nel diabete: quale rilevanza diagnostica/clinica?

- ✓ Definizione del tipo di diabete (in caso di giudizio clinico dubbio)
Diabete autoimmune vs Diabete Tipo 2
- ✓ Predizione del diabete tipo 1 (solo per trials clinici di ricerca)
- ✓ **Identificazione dei pazienti con LADA**
Personalizzazione della terapia (ad es. inizio precoce della terapia insulinica)
Screening per patologie autoimmuni concomitanti
Rischio di complicanze (comportamento "T1D-like")
Insulino-dipendenza "precoce"
- ✓ Difficoltà nella standardizzazione del dosaggio
RIA è il gold standard
IAA (low performance in ELISA)

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Natural history of LADA

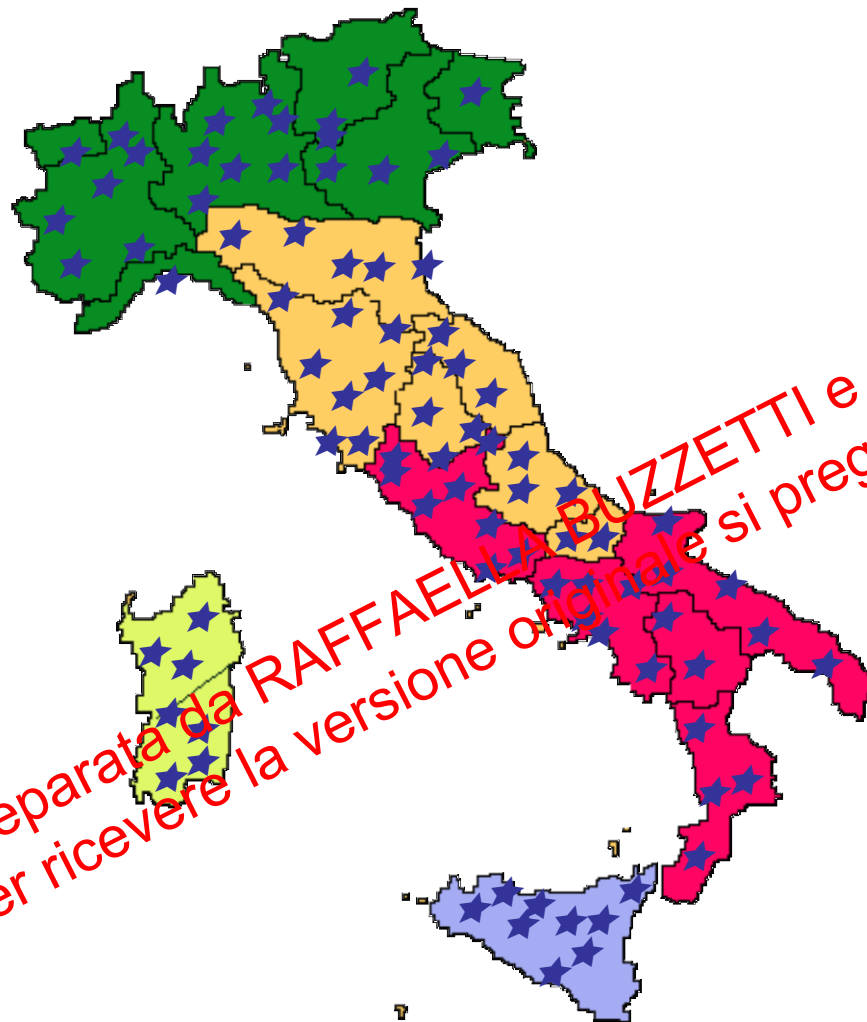


Autoantibody frequency in LADA and T1DM subjects

*Desailloud R et al, Diab & Met 2000; Falorni A, Best Pract Res; Clin End & Met 2005; Salonen KM, DMRR 2010;
Hawa M et al, Diabetes 2000; Tiberti C et al (NIRAD 2), Diabetes 2008;
Lampasona V et al (NIRAD 4), Diabetes Care 2010*



Buzzetti R et al (NIRAD 1), Diabetes Care 2007



NIRAD PROJECT

Non Insulin Requiring
Autoimmune Diabetes

Adult onset diabetes screened
patients : 5,330

GADA: 4.4%

IA2Aic: 0.9%

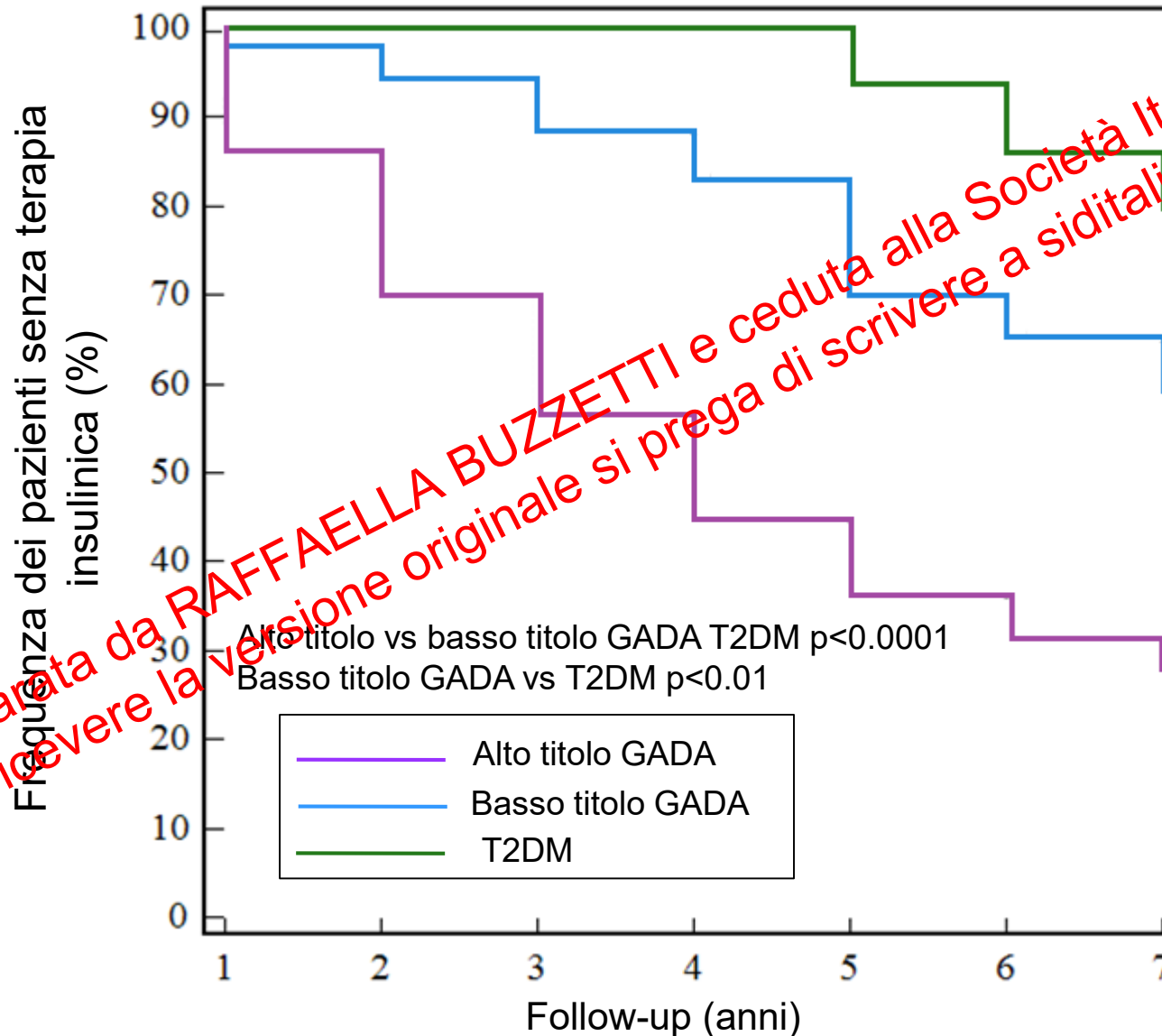
either GADA or IA2A: 4,5%

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Curve Kaplan-Meier relative alla progressione a terapia insulinica dei LADA/NIRAD suddivisi in alto e basso titolo GADA e T2DM



Zampetti S et al., (NIRAD 7) Eur J Endocrinol, 2014



Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Schematic representation of the seven IA-2 constructs analysed in NIRAD study

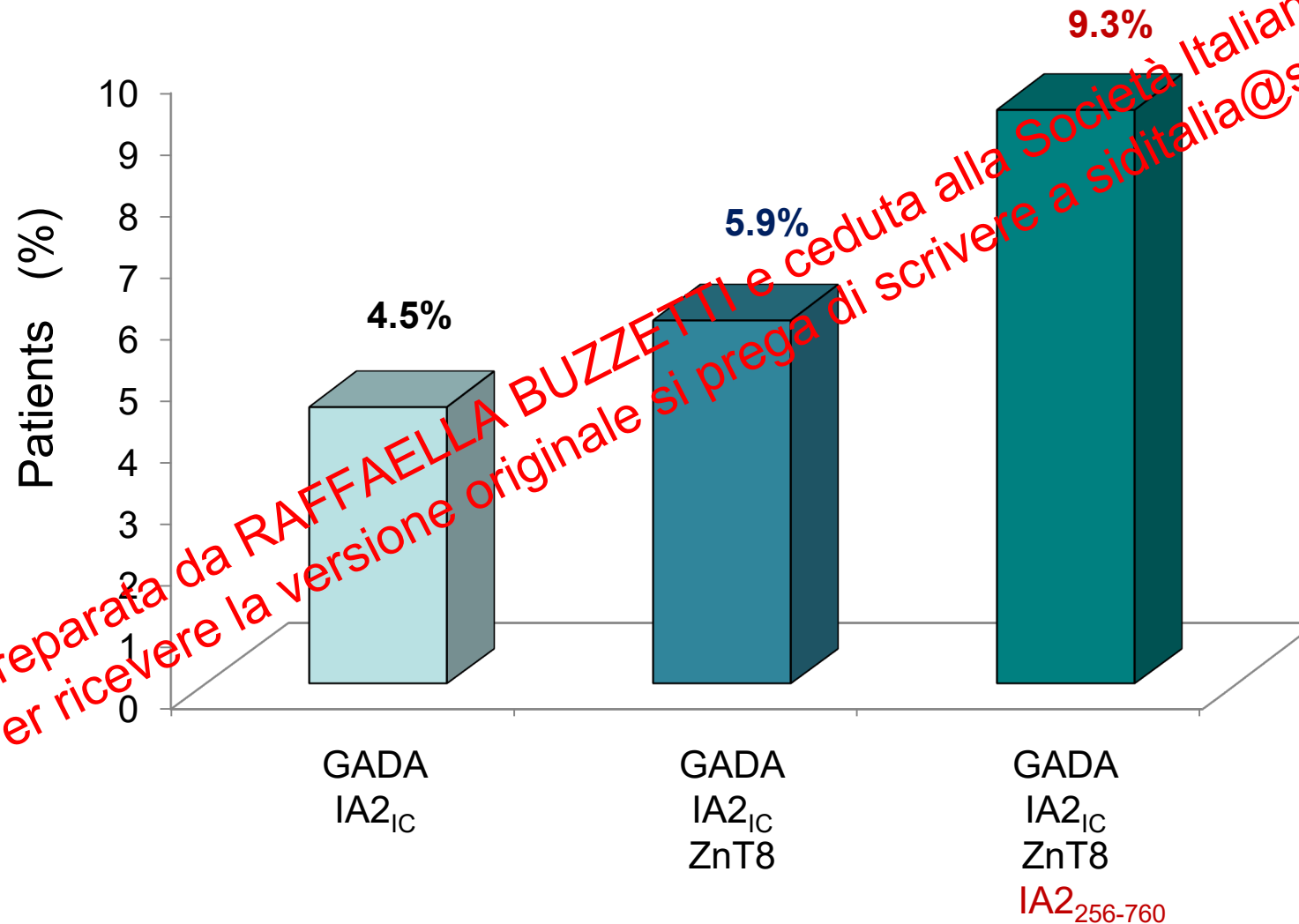
Tiberti C et al, (NIRAD 2) Diabetes 2008



Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Autoantibody positivity in T2DM patients

Buzzetti R et al, Diabetes Care 2007; Lampasona V et al, Diabetes 2010; Tiberti C et al, Diabetes 2008



The Diabetes Autoantibody Standardization Program (DASP)

Torn et al, Diabetologia 2008

- ✓ A collaboration of the Immunology of Diabetes Society (IDS) and the US Centers for Disease Control and Prevention established on the basis of a series of IDS workshops to improve and standardise the measurement of the Abs predictive of DM1
- ✓ Major goals of DASP:
 - to assist laboratories in improving methods by providing technical support, training and information,
 - to organise workshops for harmonisation of antibody testing among laboratories
 - to provide reference materials for the development of new measurement technologies
- ✓ Laboratories in different countries participated in each workshop
- ✓ GADA and IA-2A radioimmunoassays perform better than ELISA in discriminating healthy and disease, overall concordance for IAA was poor
- ✓ Differences in assay protocols between laboratories must be addressed so that all centers and kit manufacturers can perform to the same high standard.

L'autoimmunità nel diabete si può spesso accompagnare ad autoimmunità a carico di quali altri organi:

A. Tiroide	B. Surrene
C. Tratto gastrointestinale	D. Tutte le precedenti

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Prevalence autoantibodies in type 1 diabetes and in general population

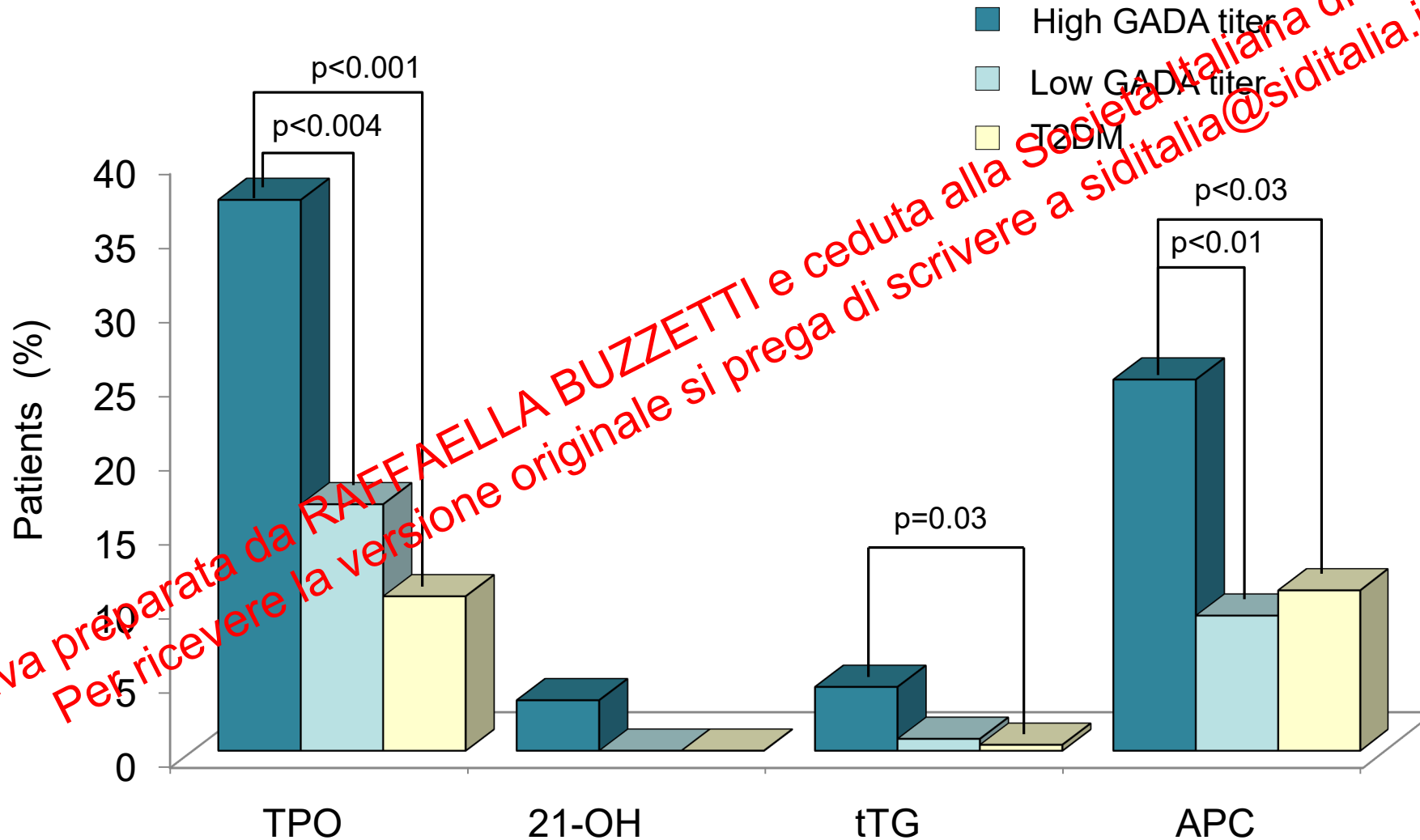
Barker JM et al, *JCEM*, 2006; Alonso N et al, *Nat Rev*, 2009

	Autoantigen	T1DM (%)	General population (%)
Celiac disease	tTG	5-12	1.5
Hashimoto	TPO Tg	20-30 8-16	13 11
Graves'disease	TRAb	5	1
Addison disease	21-OH	1-2	Rare
Autoimmune gastritis	APCA	15-20	1

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

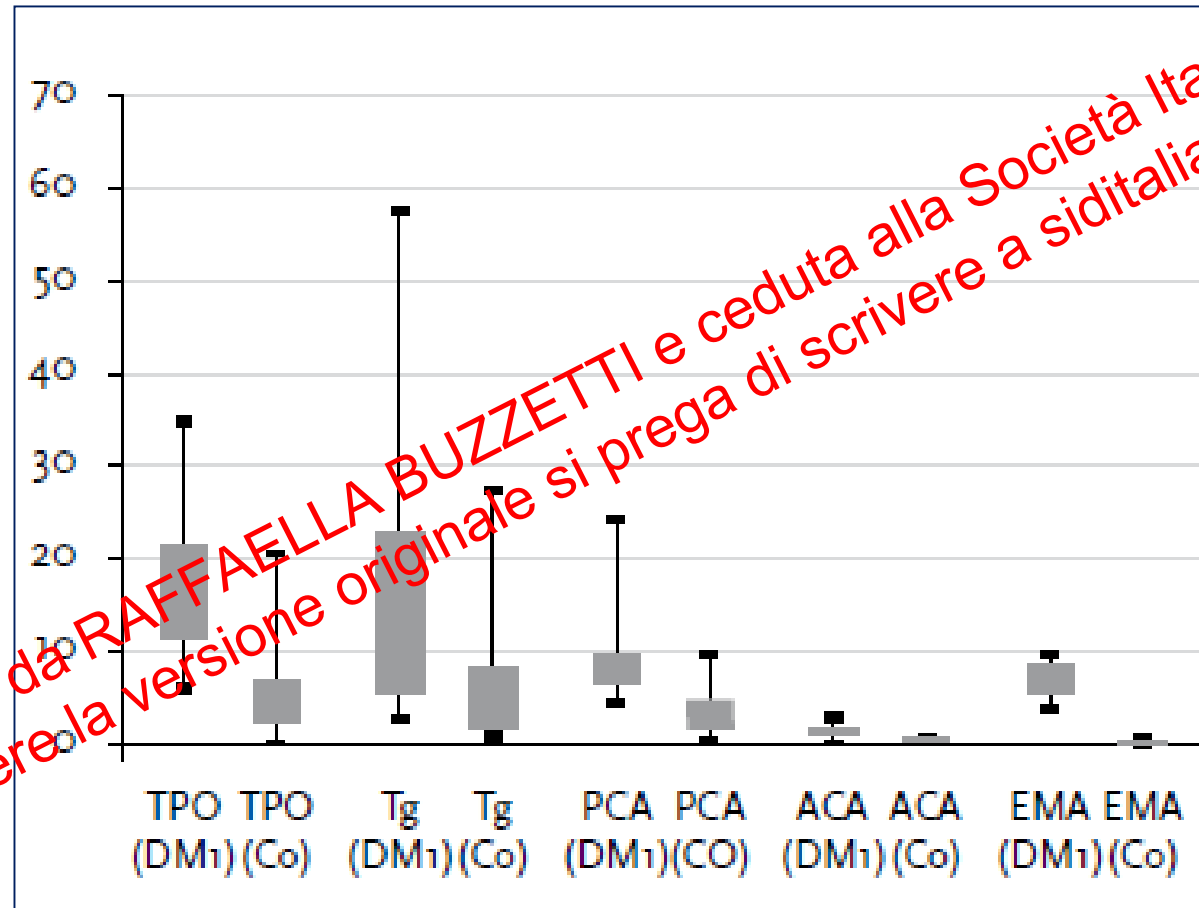
Frequency of organ-specific autoantibodies in LADA subdivided according to GADA titer

Zampetti S et al (NIRAD 6), J Clin Endocrinol Metab 2012



Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

AutoAb prevalence (%) in DM1 patients and controls

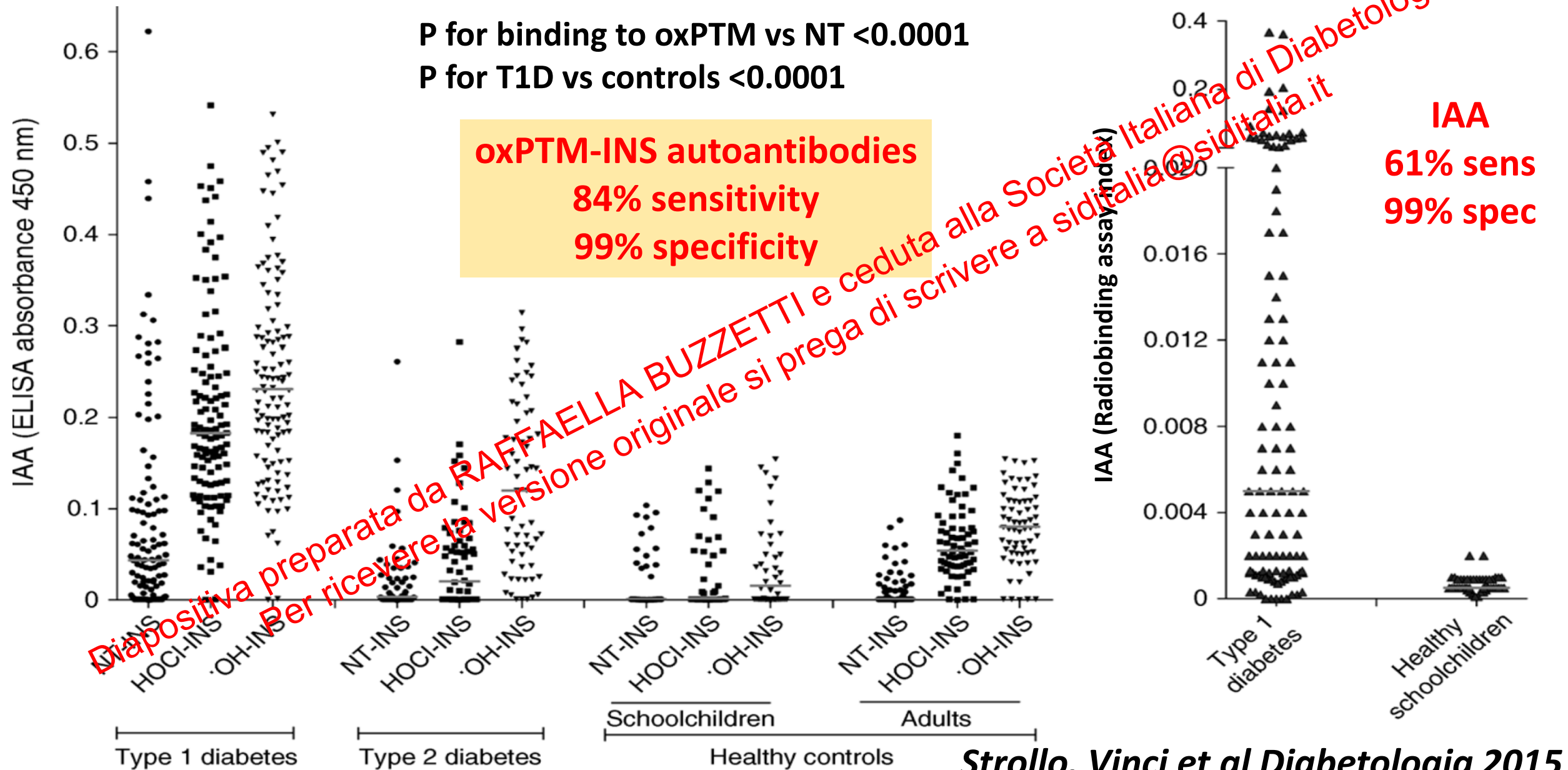


Association of HLA alleles with susceptibility to autoimmune disease

Hall M et al, Hum Imm, 1990; Bilbao JR et al, Ann N J Acc Science, 2003; Hewagama A et al, J Autoimm, 2010

AUTOIMMUNE DISEASE	HLA DRB1 ALLELE
Coeliac disease	DQ*0201 and DQ*0302
Hashimoto	DR3 and/or DR4
Graves disease	DR3
Addison disease	DR3 and/or DR4
Autoimmune gastritis	DR3 and/or DR4
Pernicious anemia	DR5
Multiple sclerosis	DR4
Vitiligo	DR4
Rheumatoid Arthritis	DR4
Systemic Lupus Erythematosus	DR3

Autoantibodies to oxidative insulin in type 1 diabetes



Conclusioni

- **Gli autoanticorpi beta-cellulari:**

- sono dotati di **alto potere diagnostico** e quindi possono essere utili nei casi in cui il solo giudizio clinico non è sufficiente
- sono **marcatori di diabete autoimmune** fin dalla fase preclinica della malattia
- in particolare i **RAIDA** identificano i **soggetti con LADA**, definendone il rischio di sviluppare dipendenza insulinica e altre comorbidità autoimmuni
- non sempre disponibili; problemi di standardizzazione; interferenza con terapia insulinica (IAA)

Diapositiva preparata da GAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Genetic prediction of type 1 diabetes in a population with low frequency of HLA risk genotypes and low incidence of the disease (the DIABFIN study)

Buzzetti R et al

The estimated sensitivity and specificity of our screening model were 75 and 85% respectively

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

DMT1 e CD

- In genere la celiachia è diagnosticata dopo il diabete tipo 1
- L'età di insorgenza del diabete tipo 1 è inferiore nei pazienti che assoceranno celiachia rispetto a coloro con solo diabete
- I bambini con diabete tipo 1 insorto prima dei 4 anni sono quelli più a rischio di sviluppare anche celiachia
- Quelli meno a rischio sono gli esordi dopo i 9 anni

Cerutti F, Prisco, Iafusco D et al .

Diabetes study group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study.

Diabetes Care. 2004; 27(6): 1294–1298

Diapositiva preparata da RAFFAELLA BUZZETTI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it